

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/38646 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C08G 63/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12888

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. November 2001 (08.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 55 742.2 10. November 2000 (10.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-  
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LI, Youxin [CN/DE];  
Forstbachstrasse 10, 40723 Hilden (DE). MOHR, Dettlef  
[DE/DE]; Domstrasse 33, 50668 Köln (DE). SEIFFERT,  
Tim [DE/DE]; Fürker Strasse 46, 42697 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHACHT, Dietrich; Schwarz  
Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

**Veröffentlicht:**

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL POLYESTERS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND DEPOT MEDICAMENTS PRODUCED FROM THESE POLYESTERS

(54) Bezeichnung: NEUE POLYESTER, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND AUS DEN POLYESTERN HERGESTELLTE DEPOT-ARZNEIFORMEN

(57) Abstract: The invention relates to novel absorbable polyesters, produced by ring-opening polymerisation of hydroxycarboxylic acids in the presence of a polyol containing an electrolyte, in an extruder. In particular, the invention relates to novel polylactide glycolide polyesters which are essentially free of dextran sulphate and which are produced by ring-opening polymerisation of lactide and glycolide in the presence of dextran sulphate in the extruder; to the production of the same and to their use in depot medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue resorbierbare Polyester, hergestellt durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyol im Extruder. Insbesondere betrifft die Erfindung neue, im wesentlichen von Dextransulfat freie Polylactidglycolide-Polyester, die durch Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid in Gegenwart von Dextransulfat im Extruder hergestellt wurden, sowie deren Herstellung und deren Verwendung in Depot-Arzneiformen.

WO 02/38646 A2

## Neue Polyester, Verfahren zu ihrer Herstellung und aus den Polyestern hergestellte Depot-Arzneiformen

### 5 Kurzbeschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue resorbierbare Polyester, hergestellt durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder.

10

### Hintergrund der Erfindung

Für die Behandlung chronischer Erkrankungen oder für dauerhafte Substitutions- oder Prophylaxetherapien besteht ein großer Bedarf an Depotformulierungen, die in der Lage sind, einen Arzneistoff über einen längeren Zeitraum in therapeutisch relevanter Weise freizusetzen.

15

Solche Depotformulierungen können auf verschiedene Weise, wie z.B. oral, topisch, inhalativ oder parenteral verabreicht werden.

20

Für alle Wirkstoffe, für die sehr lange andauernde, gleichbleibende Wirkstoffkonzentrationen erwünscht sind, sind parenterale Depots, z.B. zur subkutanen oder intramuskulären Verabreichung geeignete Arzneiformen, von besonderem Interesse. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn der pharmazeutisch aktive Wirkstoff bei enteraler Gabe nicht ausreichend resorbiert oder abgebaut wird. Solche parenterale Arzneiformen können beispielsweise als Mikropartikel oder Implantate formuliert werden. Mikropartikel sind von besonderem Interesse, da sie auf Grund ihrer geringen Größe kanülengängig sind und einfach appliziert werden können.

25

30

Ein Hauptproblem bei der Herstellung geeigneter Depotformen, insbesondere von Wirkstoffen mit höherem Molekulargewicht wie Peptide oder Proteine ist, das das Freisetzungsprofil häufig diskontinuierlich oder mehrphasig ist. Um dies zu vermeiden, wird nach Möglichkeiten gesucht, das Freisetzungsprofil von Peptiden zu beeinflussen. Während die Herstellung der Depotformen, z.B. der Mikropartikel, nur eine begrenzte Auswahl an Ein-

35

flußmöglichkeiten bietet, können die Eigenschaften der den Depotformen signifikant durch die Modifikation der den Depotformen zugrunde liegenden Polyester moduliert werden.

Bei der Herstellung geeigneter Depotformen sind bioabbaubare Polymere von besonderem Interesse. Pharmakologisch aktive Wirkstoffe werden in diesen Polymermatrices eingebettet und ihre Freisetzung durch die Diffusionsgeschwindigkeit im Polymer sowie die Polymerabbaurate reguliert. Die Eigenschaften des Polymers hinsichtlich der Wirkstofffreisetzungs- und Abbaurate bestimmen somit ganz wesentlich die Qualität des pharmazeutischen Depots.

10

Bioabbaubare Polyester für Wirkstoffeinbettungen auf Basis von Hydroxycarbonsäuren wurden bereits 1973 in der US 3,773,919 beschrieben. Dabei wurden insbesondere Polyester aus Milch- und Glykolsäure vorgeschlagen, die nach in vivo Applikation zunächst nicht-enzymatisch zu Monomeren hydrolysiert und dann vollständig zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verstoffwechselt werden:

15

Die beschriebenen Polyester haben jedoch bei Verwendung in Depotformen, insbesondere Mikropartikeln, den Nachteil einer anfänglich starken Wirkstoffanflutung ("burst") durch Auswaschung des oberflächengebundenen Wirkstoffs, die gefolgt ist von einer Phase stark verminderter Freisetzung, ehe eine vom Polyestermassenabbau getragene Wirkstofffreisetzung einsetzt. Da in der Regel eine möglichst lineare Wirkstofffreisetzung gewünscht ist, sind die in der US 3,773,919 beschriebenen Polyester nur sehr bedingt zur Herstellung von Depotformen geeignet.

20

Ein weiteres Problem der in der US 3,773,919 beschriebenen Lactidglycolid-Polyester (PLG-Polyester) ist die langsame Abbaurate. Bei der Herstellung häufig entstehende hochmolekulare Polyester werden nur langsam abgebaut und können zur Akkumulation sowohl von Polyesterresten als auch zu eingeschlossenem Wirkstoff in den Depots, z.B. unter der Haut oder im Muskel führen.

25

Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, ein bioabbaubares Matrixmaterial zu entwickeln, das so einstellbar ist, dass es in vivo über einen gewünschten Zeitraum zu einer linearen Wirkstofffreisetzung führt und gleichzeitig weitgehend hydrolysiert wird.

30

Eine Möglichkeit, die Freisetzungsrates und die Abbaurates des korrespondierenden Depots zu steuern, ist es, das Molekulargewicht des Polyesters zu reduzieren.

5 EP 058 481 beschreibt die Verwendung eines Gemisches aus PLG-Polyestern mit verschiedenen Molekulargewichten. Das Verfahren führt jedoch zu einem sehr heterogenen, schwierig verarbeitbaren Polyestergemisch, dass zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropartikeln mittels Sprühtrocknung nur wenig geeignet ist.

10 EP 299 730 beschreibt die Herstellung eines biokompatiblen Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von D,L-Lactid und Glycolid, wobei die Kettenlänge durch Zugabe von Milchsäure gesteuert wird. Die aus den resultierenden PLG-Polyestern hergestellten Depotformulierungen weisen jedoch eine stark sigmoide Wirkstofffreisetzung auf und haben zudem schlechte mechanische Eigenschaften, die eine Verarbeitung zu Mikropartikeln erschweren.

15 EP 407 617 beschreibt die Herstellung eines PLG-Polyesters mit erhöhter Hydrolysegeschwindigkeit durch Ringöffnungs-Polymerisation von D,L-Lactid und Glycolid. Die Modulation erfolgt durch Zugabe von Glycosiden, die bei der Polymerisationsreaktion an das repetitive Glycolid-Lactid Rückgrad gebunden werden. Auf diesem Polyester basierenden Depotformen werden zwar vorgeschlagen, jedoch nicht offenbart.

20 EP 372 221 beschreibt die kontinuierliche Herstellung resorbierbarer Polyester in einem Extruder. Die Herstellung von Polyestern, die zur Verabreichung von Arzneistoffen geeignet sind, wird zwar vorgeschlagen, nicht aber offenbart. Zur Herstellung der jeweils gewünschten Viskositätseigenschaften der Polyester werden „geeignete Zusätze“ empfohlen. Allerdings fehlt jeder Hinweis auf die Beschaffenheit dieser Zusätze.

30 Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen resorbierbaren Polyester zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Wirkstoffbeladung ermöglicht, in einer pharmazeutischen Depotform zu einer linearen Wirkstofffreisetzung führt und in einer Rate abgebaut wird, die der Wirkstofffreisetzung angepasst ist, so daß keine Akkumulation des Polyesters im Körper erfolgt.

35 Eine weitere Aufgabe der Erfindung war es, die mit der Herstellung resorbierbarer Polyester im Batchverfahren verbundenen Upscaling-Probleme zu lösen. Es ist bekannt, dass

sich in kleineren Syntheseansätzen gewonnene Resultate in vergrößerten Syntheseansätzen aus thermodynamischen Gründen nicht oder nur unzureichend reproduzieren lassen.

- 5 Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die Herstellung resorbierbarer Polyester durch Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere Dextransulfat, im Extruder.

#### Abbildungen:

10

Die Abbildungen 1 zeigen in-vivo Freisetzungsprofile (in Beagle-Hunden) von Mikropartikeln, die auf DS-modifizierten PLG-Polyestern bzw. auf kommerziell erhältlichem PLG-Polyester RG 502 beruhen, wobei die Polyester jeweils mit etwa 7,5% C-Peptid beladen wurden. Abbildung 1a zeigt einen Mittelwert der C-Peptid Plasmakonzentrationen in vier (4% DS; RG 502H), bzw. sechs (3%DS) Hunden. Die Abbildungen 1b-1d zeigen kumulative Freisetzungsmengen von C-Peptid in einzelnen Hunden nach Gabe von 3%DS-PLG (Abb. 1b) , 4%DS-PLG (Abb.1c) und käuflichem RG502H (1d).

15

Die Abbildungen 2 zeigen in vivo Freisetzungsprofile (in Beagle-Hunden) von Mikropartikeln, die jeweils mit etwa 7,5% C-Peptid beladen wurden und deren Matrix aus DS-modifizierten PLG-Polyestern besteht. Abbildung 2a zeigt vier individuelle Freisetzungsprofile von mit 3% DS-modulierten Polyestern, die unter Einsatz von 1200 ppm Sn hergestellt wurden, Abbildung 2b zeigt Freisetzungsprofile von mit 3% DS-modulierten Polyestern, die unter Einsatz von 1600 ppm Sn hergestellt wurden

20

25

#### Beschreibung der Erfindung:

- Es zeigte sich überraschenderweise, dass der Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere von Dextransulfat (DS), bei der Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren, insbesondere von Glycolid und Lactid, zu neuen resorbierbaren Polyestern mit einem über einen längeren Zeitraum weitgehend linearem Freisetzungsprofil führt.

30

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher resorbierbare Polyester, die durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols hergestellt wurden.

- 5 Unter dem Ausdruck „Polyester“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl Homopolymere als auch Copolymere, die aus der Polymerisation verschiedener Hydroxycarbonsäuren entstehen, subsumiert.

Unter dem Ausdruck „Polymerisation“ wird in dieser Patentanmeldung sowohl die Polymerisation gleicher Monomere, z.B. Lactid, als auch die Copolymerisation verschiedener Monomere, wie z.B. Lactid und Glycolid verstanden.

Unter „Monomeren“ werden in dieser Patentanmeldung die unpolymersierten Bausteine von Polyestern verstanden, daß heißt, auch Hydroxycarbonsäure-Dimere in Lactonform werden hier als „Monomere“ bezeichnet.

Unter dem Ausdruck „Hydroxycarbonsäuren“ werden in dieser Patentanmeldung auch dimerische Hydroxycarbonsäuren wie Lactid und Glycolid bzw. Hydroxycarbonsäuren in Lactonform subsumiert.

20 Unter „Lactid“ wird in dieser Patentanmeldung L-Lactid, D-Lactid, D,L-Lactid und meso-Lactid subsumiert.

Unter „Moderator“ wird in dieser Patentanmeldung ein Stoff verstanden, der bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters vor dem Polymerisationsprozess zugesetzt wird und der das Molekulargewicht und die Abbaurate des Polyesters und die Freisetzungseigenschaften entsprechender Formulierungen beeinflusst, ohne als eigenständiger Polymerisationskatalysator zu wirken und ohne in substantieller Menge in das Polyester eingebaut oder daran gebunden zu werden.

30 Unter „substantieller Menge“ wird in dieser Patentanmeldung ein Anteil von über 200 ppm bezogen auf den Monomeren-Gesamtansatz verstanden.

Unter dem Begriff „Formulierung“ wird in dieser Patentanmeldung jede Zubereitung verstanden, die ein Polymer und mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff umfasst.

- 5 Durch die Variation des Gehalts der elektrolythaltigen Polyole im Polymerisationsgemisch können das Molekulargewicht und die Verarbeitungseigenschaften des Polyesters, aber auch die Abbaubaurate und das Freisetzungsprofil der auf diesen Polyestern beruhenden Depotformen in besonders einfacher und vorteilhafter Weise eingestellt werden.
- 10 Allerdings treten beim Upscaling der ringöffnenden Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Batchverfahren in Gegenwart von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere von Dextransulfat, bisweilen Probleme auf. So lässt sich die Temperaturführung nach Zugabe von Katalysator und Dextransulfat in großen Ansätzen nur unzureichend kontrollieren, was zu nicht ausreichend reproduzierbaren Resultaten führt.
- 15 Zudem ist die ungezügelte, stark exotherme Reaktion auch im Hinblick auf die Zersetzungsneigung und Explosivität mancher elektrolythaltiger Polyole, wie z.B. Dextransulfat, äußerst problematisch, so daß die Prozessführung im Batchverfahren aus Sicherheitsgründen mit erhöhtem apparativen Aufwand verbunden ist.
- 20 Demgegenüber wurde von den Erfindern überraschenderweise gefunden, dass die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydrocarbonsäuren, insbesondere von Lactid und Glycolid, in Gegenwart von elektrolythaltigen Polyolen in einem Extruder reproduzierbar und sicher zu den erfindungsgemäßen Polyestern führt, die in Depotformen ausgezeichnete Verarbeitungs- und Freisetzungseigenschaften haben.
- 25

- Extruder, wie z.B. Doppelschneckenextruder, sind aus dem Stand der Technik bekannt und werden in der Industrie meist zum Homogenisieren von Granulaten verwendet. Der zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester verwendete Extruder hat Einfüllvorrichtungen, in die die Monomere oder Monomergemische, der Modulator, der Polymerisationskatalysator und etwaige Hilfsstoffe eingebracht werden können. Das Polymerisationsgemisch wird sodann entlang der Longitudinalachse des Extruders befördert, wobei ein oder mehrere separat regulierbare Heizelemente passiert werden, die für ein genau einstellbares Temperaturprofil sorgen. Ferner enthält das erste Temperaturelement des
- 30

Extruders zweckmäßigerweise eine Kühlung, um eine zu starke initiale Erwärmung des Reaktionsgemisches zu verhindern.

5 Durch die Durchführung der Polymerisation unter Zwangsförderung des Polymerisationsgemisches bei vorgegebenem Temperaturprofil ist somit die Durchführung eines kontinuierlichen Verfahrens mit exakt reproduzierbaren Parametern möglich, was erhebliche Vorteile gegenüber dem diskontinuierlichen, im Upscaling nur sehr schwer reproduzierbaren Batchverfahren aufweist.

10 Im Hinblick auf den Zusatz elektrolythaltiger Polyole, insbesondere von DS, erlaubt der Einsatz des Extruders zudem die sichere Herstellung des erfindungsgemäßen Polyesters, da im Gegensatz zum Batchverfahren kontinuierlich nur kleine Substanzmengen umgesetzt werden. Somit tritt im Vergleich zum Batchverfahren keine starke initiale Temperaturentwicklung auf. Zudem gewährleisten die Entgasungszonen des Extruders eine Druck-  
15 kentlastung.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Lactonform in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als  
20 „Polyol-modulierte Polyester“ bezeichnet.

Geeignete Hydroxycarbonsäuren sind beispielsweise Lactid, Glycolid, Methylglycolid, Dimethylglycolid, Diethylglycolid, Dibutylglycolid, Caprolacton, Valerolacton, Propiolacton, Butyrolacton und Pivalolacton.

25 Besonders bevorzugt werden Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als „Polyol-modulierte PLG-Polyester“ bezeichnet.

30 Ganz besonders bevorzugt werden Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid in Gegenwart von DS im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als „DS-modulierte PLG-Polyester“ oder „DS-PLG-Polyester“ bezeichnet.

35



Bei den erfindungsgemäßen Polyestern wurde das elektrolythaltige Polyol nicht oder nur in sehr geringer Menge eingebaut. So ist der Schwefelgehalt der Polyester nach Herstellung im Extruder unter DS-Zusatz regelmäßig unterhalb der Nachweisgrenze von 5-10 ppm, und auch der Kohlenhydratanteil ist mit unter 200 ppm unerwartet gering. Daraus  
5 ergibt sich, das, wenn überhaupt, nur sehr wenige Teilfraktionen des Polyesters mit Sulfat oder Kohlenhydraten modifiziert sind.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten DS-modulierten PLG-Polyester weisen gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten PLG-Polyester (z.B. die  
10 kommerziell erhältlichen Polyester RG502H und RG 503H; Boehringer Ingelheim) mit gleichem Molekulargewicht ein deutlich verbessertes Freisetzungsprofil und damit überlegene Eigenschaften auf (siehe Ausführungsbeispiel 6, Abbildungen 1-2). Ein Grund hierfür sind zum einen die besonders gut einstellbaren und kontinuierlichen Prozessbedingungen im Extruder sowie zum anderen der Einfluss des elektrolythaltigen Polyols.

15 Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden sein zu wollen, kann vermutet werden, dass es neben der Hauptfraktion, die aus chemisch unmodifizierten Polyhydroxycarbonsäure-Strukturen besteht, zusätzlich Spurenanteile leicht modifizierter Polyester gibt, die analytisch nicht direkt charakterisierbar sind, die aber das Verhalten der Gesamtfraktion beinflussen.  
20

Elektrolythaltige Polyole, insbesondere Dextransulfat, können somit als Moderatoren des erfindungsgemäßen Herstellungsprozesses aufgefasst werden.

25 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Lactonform in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder, wobei besagter Polyester im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freie Hydroxycarbonsäure-Einheiten enthält.

30 Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Polyol-modulierte PLG-Polyester, die aus im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freien Lactid und Glycolid-Einheiten aufgebaut sind.

Unter dem Ausdruck "im wesentlichen frei von elektrolythaltigen Polyolen" wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass das elektrolythaltige Polyol, das als Moderator zugesetzt wird, zu einem Anteil von höchstens 200 ppm in das Polyester eingebaut wird.

- 5 Als Elektrolytsubstituenten des Moderators können dabei beispielsweise Sulfate, Phosphate, Carboxylgruppen oder Aminogruppen dienen, die an Polyole gebunden sind.

- Der Polyolanteil des Moderators kann aus gleichen oder verschiedenen miteinander verknüpften Einheiten aufgebaut sein und lineare oder zyclische Struktur aufweisen. Beispiele hierfür sind Polymere oder Oligomere aus Kohlenhydraten wie Inuline, Dextrane, 10 Xylane, Cyclodextrine sowie mit Hydroxygruppen substituierte Polyester wie Polyvinylalkohol (PVA) und schließlich Copolymere aus PVA mit z.B. Acrylsäure.

- Als Moderatoren bevorzugte elektrolythaltige Polyole sind Dextransulfat, Diethylaminoethyl-Dextran, Xylansulfat, Cyclodextrinsulfat und teilsulfatierter PVA, wobei Dextransulfat (DS) besonders bevorzugt wird. 15

- Geeignet ist dabei sowohl Dextransulfat mit hohem (MG 500 kDa) als auch mit mittlerem (8-30 kDa) Molekulargewicht. Bevorzugt wird DS mit einem Molekulargewicht unter 40 20 kDa, ganz besonders bevorzugt mit einem MG von 10-30 kDa.

- Die bevorzugten Konzentrationsbereiche für elektrolythaltige Polyole wie Dextransulfat sind 1-10%, besonders 1-6 %, ganz besonders 3-5%, bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Monomeren. 25

- Durch die Variation der Menge des elektrolythaltigen Polyols im Polymerisationsgemisch des Extruders lassen sich dabei das Molekulargewicht und die inhärente Viskosität der erfindungsgemäßen Polyester bei ansonsten unveränderten Prozessbedingungen in besonders einfacher Weise steuern, wie Tabelle 1 zeigt: Mit steigender Konzentration zugesetzten DS sinkt das mittlere Molekulargewicht und die inhärente Viskosität. 30

DS-Menge	Chargen Nummer	Inhärente Viskosität (ChCl <sub>3</sub> )	Mw	Sn (II)
2%	RES-0085	0,38 dl/g	28,8 kDa	1200 ppm
3%	RES-0106	0,30 dl/g	21,1 kDa	1200 ppm
4%	RES-0083	0,24 dl/g	14,3 kDa	1200 ppm

Bevorzugt werden erfindungsgemäß Polyol-modulierte PLG-Polyester mit einem mittleren  
 5 Molekulargewicht von 7-40 kDa, besonders von 10-30 Kda, da diese PLG-Polyester zur  
 Herstellung von Depotformen, insbesondere zur Herstellung von Mikropartikeln besonders  
 geeignet sind und ein besonders vorteilhaftes Freisetzungsprofil aufweisen.

Unter dem „mittleren Molekulargewicht“ eines Polyesters wird in dieser Patentanmeldung  
 10 das Molekulargewicht (Mw) verstanden, das sich aus GPC-Analyse unter Verwendung  
 von Polystyrolstandards zur Kalibrierung ergibt, wenn Tetrahydrofuran als Eluent verwen-  
 det wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat eine 0,1%ige Lösung des erfin-  
 15 dungsgemäß DS-modulierten PLG-Polyesters in Chloroform bei 25°C eine inhärente Vis-  
 kosität von 0.2-0.45 dl/g und ein Molekulargewicht von 10-30 KDa.

Im Vergleich zu den aus dem nächsten Stand der Technik bekannten PLG-Polyester, die  
 mit Hilfe des Modulators Milchsäure hergestellt wurden, haben die erfindungsgemäß DS-  
 20 modulierten PLG-Polyester eine raschere Abbaurate, die dem gewünschten Profil der  
 Wirkstofffreisetzung besser angepasst ist. Zudem kann eine Akkumulation des Polyesters  
 verhindert werden.

Insgesamt wird der initiale Wirkstoff-„burst“ deutlich reduziert und die dem „burst“ folgende  
 25 Phase stark verminderter Wirkstofffreisetzung erheblich verkürzt bzw. eliminiert (siehe  
 Abbildung 1). Gleichzeitig wird die Gesamtfreisetzungsdauer verlängert, so daß in vivo  
 eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von 2-3 Wochen erreicht  
 wird (siehe Abbildungen 1-2).

Die erfindungsgemäßen PLG-Polyester sind löslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Aceton und Chloroform. Die mittlere Blocklänge der erfindungsgemäß modulierten PLG-Polyesters liegt zwischen 2,5 und 4 und die Glasübergangstemperatur beträgt etwa 40°C.

5

Vorteilhafterweise lässt sich im Extruder ein kontinuierlicher Prozess mit definiertem thermodynamischem Profil etablieren, der in exzellenter Weise zur großtechnischen Produktion der erfindungsgemäßen Polyester geeignet ist. Dabei können in verschiedenen Zonen des Extruders unterschiedliche Temperaturen vorgegeben werden, so daß ein exakt definierbares Temperaturprofil bereitgestellt werden kann. Es stellte sich heraus, dass Polymerisationstemperaturen von 170-220°C, insbesondere von 170-200°C, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester besonders geeignet sind.

10

Geeignete Katalysatoren für die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren sind Zinn, Zink-, Titan- oder Aluminiumverbindungen, wobei Zinn (II)-Verbindungen, wie Zink (II)-Oxid und insbesondere Zinn (II)-Octoat besonders bevorzugt werden.

15

Bevorzugte Katalysator-Konzentrationen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester sind Konzentrationen von über 1000 ppm, insbesondere 1000-2000 ppm und ganz besonders 1200-1600 ppm, bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Monomeren. Bei Zusatz eines Katalysatorgehalts unter 600 ppm sind die erfindungsgemäßen Polyester hingegen schlechter in organischen Lösungsmitteln löslich, was die Aufarbeitung erschwert.

20

Da der Einsatz der hohen Katalysator-Konzentrationen toxikologisch nicht unbedenklich ist, wird der Metallionen-Gehalt des Polyesters nach abgeschlossener Polymerisation bevorzugt wieder abgereichert.

25

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolytischen Polyols im Extruder, wobei die Polymerisation unter Zinn (II)-Katalyse verläuft und der Zinn (II)-Gehalt des Polyesters auf unter 30 ppm, bevorzugt unter 20 ppm, abgereichert wird.

30

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den aus dem Stand der Technik bekannten Milchsäure modulierten PLG-Polyestern und den erfindungsgemäß DS-modulierten PLG-Polyestern werden in Tabelle 2 zusammengefasst:

5    Tabelle 2:

	<b>Milchsäure-modulierte Polyester</b>	<b>DS-modulierte Polyester</b>
Peptidfreisetzung	Sigmoid über maximal 14 Tage	Linear über 20-30 Tage
Abbau	Langsam	Schnell
Hydrophilität	Gering	Hoch
Katalysatormenge	Bis 600 ppm	Bevorzugt über 1000 ppm

10    Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester.

15    Ein Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung resorbierbarer Polyester durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass dem Polymerisationsgemisch elektrolythaltige Polyole als Moderatoren zugesetzt werden.

20    Die Zugabe des elektrolythaltigen Polyols erfolgt bevorzugt vor der Zugabe des Katalysators. Der Moderator kann im Extruder vorgelegt werden, gemeinsam mit einem oder mehreren Monomeren gemischt in den Extruder gegeben werden oder zu den im Extruder vorgelegten und vorgemischten Monomeren gegeben werden. Alle diesbezüglichen Varianten sind Gegenstand der Erfindung und werden in dieser Patentanmeldung unter dem Ausdruck „dem Polymerisationsgemisch wird ein elektrolythaltiges Polyol/ein Moderator zugesetzt“ subsumiert.

25    In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Erfindung Verfahren zur Herstellung resorbierbarer Polyester durch Ringöffnungs-Polymerisation im Extruder, wobei als Monomere Lactid und/oder Glycolid zum Einsatz kommen und wobei DS als Moderator zugesetzt wird.

Wie bereits weiter oben ausgeführt wurde von den Erfindern überraschenderweise festgestellt, dass der Einsatz hoher Katalysatormengen bei der Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren besonders vorteilhaft ist. Die entstehenden Polyester weisen bei der Zugabe höherer Katalysatormengen ein besseres Freisetzungsprofil auf und lassen sich besser aufarbeiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Polyhydroxycarbonsäuren durch Ringöffnungspolymerisierung im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass dem Monomergemisch als Katalysator mindestens 1000 ppm Sn (II), bevorzugt 1000-2000 ppm Sn (II), besonders bevorzugt 1200-1600 ppm Sn (II), bezogen auf die eingesetzte Menge Monomeren, zugesetzt werden.

Ferner kann das Verfahren die Entfernung des Katalysators umfassen. Entsprechende Reinigungsmethoden sind aus dem Stand der Technik bekannt. EP 270 987 beschreibt beispielsweise die Entfernung von Katalysator aus Polymeren durch Behandlung der Polymere mit Säuren oder EDTA in Zweiphasensystemen.

Alternativ kann die Entfernung des Katalysators auch in einem Einphasensystem erfolgen, indem das Polymer nach Zugabe von Säuren aus dem Lösungsmittelsystem abgetrennt wird. Bevorzugt werden zur Abtrennung des Katalysators Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Malonsäure, Citronensäure oder Milchsäure verwendet. Durch dieses Verfahren kann der Zinn (II)-Gehalt regelmäßig auf unter 30 ppm, bevorzugt auf unter 20 ppm gesenkt werden.

In einer Ausführungsform umfasst das Herstellungsverfahren des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder:

- (a) Hydroxycarbonsäuren in Lactonform
- (b) 1-10% eines elektrolythaltigen Polyols, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren
- (c) Polymerisationskatalysator.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst das Herstellungsverfahren des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder:

- (a) Lactid/Glycolid im Verhältnis 3:1 bis 1:3, bevorzugt 60/40-40/60 und ganz besonders bevorzugt 55/45-45/55
- (b) 1-6 %, bevorzugt 3-5% Dextransulfat, bezogen auf die Gesamt-Monomerenmenge
- 5 (c) mindestens 1000 ppm Zinn (II), bevorzugt 1000-2000 ppm Zinn (II), besonders bevorzugt 1200-1600 ppm, bezogen auf die Gesamt-Monomerenmenge,

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyesters, umfassend das Polymerisieren von Hydroxycarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:

10

- (a) Mischen der Hydroxycarbonsäuremonomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol
- 15 (b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder
- (c) Zugabe von Katalysator
- (d) Polymerisieren im Extruder

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyesters, umfassend das Polymerisieren von Lactid und Glycolid, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:

20

- (a) Mischen von Lactid und Glycolid im Verhältnis 60/40-40/60 in Gegenwart von 1-6% DS, bezogen auf die Gesamtmonomerenmenge
- 25 (b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder
- (c) Zugabe von 1.000 - 2000 ppm Zinn (II)
- (d) Polymerisieren im Extruder bei 170-220°C,

30 In diesen Ausführungsformen der Erfindung ist es nicht kritisch, in welcher Reihenfolge die in Schritt (a) gemischten Komponenten zusammengegeben werden. So können beispielsweise Lactid, Glycolid und DS gleichzeitig oder sukzessive in den Extruder eingefüllt werden. Alternativ kann eine Vormischung zweier oder mehrerer Komponenten, z.B. Lactid und DS, hergestellt werden, zu der dann eine weitere Komponente z.B. das

35 Glycolid gegeben wird. Alle diesbezüglich möglichen Varianten sind Gegenstand des

Schutzbereichs und werden unter dem Ausdruck "Mischen der Hydroxycarbonsäure-Monomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol" subsumiert.

5 Durch den erfindungsgemäßen Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, besonders bevorzugt von DS, bei der Polymerisation im Extruder können die Eigenschaften von resorbierbaren Polyestern in besonders vorteilhafter und einfacher Weise gesteuert werden.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung eines elektrolythaltigen Polyols bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird als elektrolythaltiger Polyol bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder DS verwendet.

15 Die erfindungsgemäßen Polyester sind insbesondere zur Verwendung als Matrixpolymere für Depotformen pharmakologisch aktiver Wirkstoffe geeignet. Beispiele solcher Depotformen sind besonders parenterale Arzneiformen wie Mikropartikel, Kapseln, Implantate, Pulver, Granulate oder Pellets aber auch inhalative oder topische Arzneiformen, wie z.B. bioabbaubare Wundfolien oder PLGA-Nanosphären zur pulmonalen Applikation.

20 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Formulierung, enthaltend einen erfindungsgemäßen Polyester und mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff.

25 Dabei kann der Polyester als Polyester vorliegen, in das der Wirkstoff eingebettet (dispergiert oder gelöst) ist, der Polyester kann den Wirkstoff umhüllen oder der Polyester kann an der Oberfläche mit Wirkstoff beschichtet sein.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Polyester in Form von Mikropartikeln vor, in das der Wirkstoff eingebettet ist. Die Herstellung solcher Mikropartikel ist aus dem Stand der Technik bekannt. Gängige Techniken sind z.B. Koazervation, Lösungsmittelextraktion aus einer Öl-Wasser Dispersion oder Sprühtrocknung.

35 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Formulierung, enthaltend einen erfindungsgemäßen Polyester und mindestens einen pharmakologischen Wirkstoff, wobei das Polyester und der Wirkstoff in Mikropartikeln vorliegen.



Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind generell zur Verabreichung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe geeignet. Von besonderem Interesse sind die Formulierungen zur Verabreichung von biologisch aktiven Peptiden und Proteinen, da diese in der Regel oral  
 5 nicht oder unzureichend wirksam sind.

Nicht-limitierende Beispiele für solche Peptide sind Oxytocin; Vasopressin; adrenocorticotropes Hormon (ACTH); Wachstumsfaktoren wie z.B. epidermale Wachstumsfaktoren (EGF), Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (a-FGF, b-FGF, FGF-9 etc), vascular endothelial  
 10 growth factor (VEGF), Tumor Nekrose Faktor (TNF), Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), Neurotrophine (NT 1-3, BDNF, NGF), Erythropoetin oder Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF); Releasing Faktoren wie z.B. luteinisierendes hormon releasing Hormon (LHRH), Wachstumshormon-releasing Faktor (GRF), Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH), Gastrin-releasing factor oder Tyrosin-releasing Hormon (TRH); Thyroid-  
 15 stimulierendes Hormon (TSH); Parathyroid Hormon (PTH), luteinisierendes Hormon (LH); Follikel-stimulierendes Hormon (FSH); Somatostatin und Analoga; Somatotropin; Gastrin; Prolactin; Motilin; Kallikrein; Amylin; Glucagon; glucagon like peptide (GLP); Calcitonin; calcitonin-related peptide; natriuretische Proteine; Angiotensine; Renin; Bradykinin; Enkephaline; Endorphine; Interferone (Alpha, Beta, Gamma); Chemokine; Hematopoetische  
 20 Wachstumsfaktoren wie z.B. Erythropoetin; Stammzellenwachstumsfaktor (SCF), Interleukine (z.B. IL-1 bis IL12), Granulozytenwachstumsfaktoren (G-CSF und GM-CSF) oder Monozytenwachstumsfaktoren (M-CSF); Peptidantibiotika wie z.B. Tyrocidin, Gramicidin, Bacitracin oder Nisin; Angiopeptin; Hirudin; Thrombopoetin, Urogastrone; Knochenbildende Proteine wie das bone morphogenic protein, Antikörper sowie deren Fragmente  
 25 und Abkömmlinge (Fab, (Fab)<sub>2</sub>, Diabodies, scFVs etc.); Transkriptionsfaktoren; Peptidnucleinsäuren; Vaccin-Peptide viraler oder mikrobieller Herkunft; tumor-basierte Peptide wie z.B. PSA, PSMA, PSCA; HLA-Peptide bzw. MHC-Antigene; Leukozyten-Marker (z.B. CD3, CD 11a-c, CD28, CD30, Cdw52) und ihre Liganden (z.B. B7); T-Zell-Rezeptoren und deren Fragmente; angiostatische Peptide wie Angiostatin oder Endostatin; Onconase;  
 30 Integrine und Integrin-inhibierende Peptide (RGDS-Peptide); Lektine wie z.B. Mistel-Lektin; Calmodulin; vasoactive intestinal peptide (VIP); Fertilization Promoting Peptide (FPP); Cocaine and amphetamine regulated transcript peptide (CART); Leptin und Derivate; Lösliche Rezeptoren; Endothelin; Insulin; Proinsulin und C-Peptid sowie deren biologisch aktive Varianten und Fragmente.

Dabei werden Formulierungen bevorzugt, die als Depotform ausgebildet sind. Als „Depotform“ werden hier pharmazeutische Zubereitungen verstanden, die den Wirkstoff über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen, bevorzugt zehn Tagen, ganz bevorzugt von 2, 3 oder 4 Wochen in therapeutisch wirksamer Menge freisetzen.

5

Ein besonders bevorzugtes Peptid ist das humane Proinsulin C-Peptid, ein 31-Aminosäuren-Peptid aus dem Proinsulin mit therapeutischer Wirksamkeit bei der Behandlung von Diabetes und diabetischer Folgeerkrankungen sowie deren Fragmente und Derivate wie in der OS WO 98/13384 beschrieben.

10

Schließlich ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Kit umfassend eine pharmazeutische Formulierung wie oben beschrieben und eine Vorrichtung zur Verabreichung der Formulierung. Diese kann als Spritze oder nadellose Injektionsvorrichtung ausgebildet sein. Entsprechende Beispiele sind im Stand der Technik beschrieben und dem Fachmann bekannt.

15

Ein solches Kit kann auch eine Vorrichtung zur Resuspension der pharmazeutischen Formulierung umfassen, wenn die Formulierung in trockener Form vorliegt und unmittelbar vor der Applikation gelöst oder resuspendiert werden muß.

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1: Herstellung eines DS-Polyesters im Extruder**5 Polymerisation:

Zunächst wird das DS mind. 3 Tage bei Raumtemperatur im Feinvakuum (ca. 0,1 mbar) getrocknet.

10 In ein Mischfaß werden 53 mol% D,L-Lactid, 47 mol% Glycolid und das vorgetrocknete DS (2 bis 4 Gew.%) eingewogen. Zur Homogenisierung wird 30 min in einem Rhönradmischer gemischt.

Die Monomer/DS-Vormischung wird in eine Dosierwaage des Extruders (Leistritz Doppelschnecken-Extruder typ LSM 34 GG) eingefüllt und dann kontinuierlich über Dosierschnecken in den Extruder eindosiert.

15

Eine definierte Menge des Katalysator Zinn(II) 2-ethylhexanoat wird in Toluol gelöst und diese Lösung dann mittels einer HPLC Pumpe kontinuierlich in den Extruder eindosiert. Die Förderrate wird unter Berücksichtigung der Feedrate so eingestellt, dass die Katalysatormenge in der Reaktionsmischung 1200 ppm beträgt

20

Die Polymerisation wird sodann im Extruder bei Temperaturen zwischen 170-220 °C durchgeführt.

25 Aufarbeitung

Das Rohpolymer wird über Nacht in Aceton gelöst. Nach vollständigem Lösen wird D,L-Milchsäure zugesetzt und weitere 2-3 h gerührt. Die erhaltene trübe Lösung (10 Gew.% Polyester in Lösungsmittelgemisch) wird mit leichtem Stickstoffdruck abfiltriert.

30 Die filtrierte Polyesterlösung wird mit entmineralisiertem Wasser gefällt. Das ausgefallene Polyester wird nachgewaschen, gefiltert und anschließend bei max. 35°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

**Beispiel 2: Polyester- Analyse**

DS-Polyester, die wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt wurden, wurden im Hinblick auf ihre chemische Zusammensetzung, ihr Molekulargewicht und andere charakteristische Kennzahlen analysiert und mit kommerziellen PLG-Standardpolymeren verglichen.

Das Resultat wird in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben:

Prüfpunkt	DSS-PLG 3% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 4% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 3% DSS, (1200ppm Sn)	Resomer RG502H	Resomer RG503H
M <sub>w</sub> [g/mol]	17234	14137	21056	8859	26151
M <sub>n</sub> [g/mol]	9486	7952	8493	5476	11469
PD [M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub> ]	1,8	1,8	2,5	1,6	2,3
IV [dL/g]	0,25	0,22	0,30	0,21	0,35
T <sub>g</sub> [°C]	39,6	40,5	38,9	38,0	41,0
Lac : Glyc	53,2 : 46,8	53,1 : 46,9	51,0 : 49,0	52,5 : 47,5	52,2 : 47,8
Blocklänge	3,0	3,4			
KH-Gehalt [ppm]	13	25		< NWG	< NWG
Säurezahl [mg KOH/g]	7,9	9,0	6,7	12,6	4,2
Wassergehalt [%]	0,4	0,5		0,4	0,4
Sulfata- sche [%]	0,0	0,0		0,0	0,0
Sn-Gehalt [ppm]	13	14	< 10	145	112
Na-Gehalt [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
S-Gehalt [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

10 M<sub>w</sub>: Molekulargewicht (Gewichtsmittel), M<sub>n</sub>: Molekulargewicht (Zahlenmittel), PD: Polydispersität, IV: inhärente Viskosität, Lac : Glyc: molares Verhältnis Lactid zu Glycolid, KH: Kohlenhydratanteil, Sn: Zinn, Na: Natrium, S: Schwefel, NWG: Nachweisgrenze

Beschreibung der analytischen Verfahren:5 Molekulargewichtsbestimmung:

Die Molekulargewichtsdaten ( $M_w$ ,  $M_n$ , PD) wurden mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) auf Ultrastyrigel-Säulen unter Verwendung einer Polystyrol-Kalibrierung bestimmt. Als mobile Phase diente Tetrahydrofuran (THF). Die Detektion erfolgte mittels RI und UV.

Inhärente Viskosität (IV)

15 Die inhärenten Viskositäten werden mittels eines Schott Ubbelohde Viskosimeters (gemäß DIN 51562) mit der Kapillargröße 0 bestimmt. Probelösung ist eine 0,1%ige Lösung des Polymers in Chloroform. Die Messtemperatur beträgt 25°C.

20 Glasübergangstemperatur ( $T_g$ )

Die Glasübergangstemperatur  $T_g$  wird mittels differential scanning calorimetrie (DSC) ermittelt.

25

Lactid-Glycolid Verhältnis

Das Lactid-Glycolid Verhältnis der Copolymere wird mittels  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie bestimmt. Dazu werden 5 – 20 mg der zu analysierenden Substanz in ca. 0,6 mL Deuteriochloroform gelöst und  $^1\text{H}$ -NMR Spektren an einem 200 MHz Spektrometer bei einer Temperatur von 25°C aufgenommen. Als interner Standard dient Tetramethylsilan. Die Berechnung des Lactid-Glycolid-Verhältnisses wird durch quantitative Bestimmung der Integrale der Lactideinheiten (multiplett bei ca. 5,2 ppm) sowie der Glycolideinheiten (multiplett bei ca. 4,8 ppm) durchgeführt.

35

### Bestimmung der Blocklänge

Die Bestimmung der mittleren Blocklänge wird mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischer Untersuchung durchgeführt.

### Kohlenhydratgehalt

Zur Bestimmung des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Polymere werden die Polymere in 12molarer Schwefelsäure hydrolysiert. Die quantitative Bestimmung als Glukose erfolgt nach anionenaustauschchromatographischer Trennung und anschließender elektrochemischen Detektion bezogen auf eine Kalibrierung mit einer Glukose-Referenzlösung.

### Wassergehalt

Die Bestimmung des Wassergehaltes erfolgt mittels coulometrischer Karl-Fischer Titration nach Ausheizen des Wassers im Trockenofen.

### Zinn-, Natrium- und Schwefelgehalt

Die Bestimmung von Zinn, Natrium und Schwefel erfolgt mittels ICP-Atomemissionsspektroskopie nach Druckaufschluss der Polymere in einer Mischung aus Salpetersäure und Flusssäure.

### **Beispiel 3: Zinn (II)-Entfernung**

40 kg Polymer wird in einem 1.000 l Rührwerksapparat vorgelegt. Anschließend wird 390 l Aceton zugesetzt. Das Polymer wird unter Rühren gelöst. Anschließend wird 54 kg (45 l) D,L-Milchsäure zugesetzt und die Lösung weitere 2-3 h gerührt.

Die Lösung wird über ein 5µ-Filter vorfiltriert, in die Fällungsapparatur (Zweistoffdüse) gepumpt und darin mit entmineralisiertem Wasser versetzt. Nach der Fällung wird das Wasser-Aceton-Gemisch über ein Siphon abgelassen und das Polymer mit Wasser gewaschen. Sodann wird das Polymer bei maximal 30°C mit einer Alexanderreibe über ein Sieb zerkleinert und schließlich auf einem Filtertrockner vom Wasser befreit.

#### **Beispiel 4: Mikropartikelherstellung**

0,55 g Polymer, bzw. Polymermischung wurde jeweils in 6 mL Eisessig gelöst, 0,045 g C-Peptid in 0,15 mL Wasser und 3,0 mL Eisessig gelöst und langsam in die Polymerlösung eingelöst. Die Lösung wird in einem Büchi 190 Sprühtrockner bei 60°C versprüht und getrocknet, bis die Mikropartikel als feines, rieselfähiges Pulver gewonnen werden können.

15

#### **Beispiel 5: Pharmazeutische Retardformulierung C-Peptid**

300 mg Mikropartikel, die 22,5 mg C-Peptid Acetat (Polypeptide Laboratories) enthielten werden in 1,5 mL Lösungsmittel (0,9% Kochsalz, 0,1% Tween) resuspendiert. Die erhaltene Suspension wird dem Patienten nach gründlichem Aufschütteln appliziert.

20

#### **Beispiel 6: in vivo Freisetzungsrates DS-Polyester in Vergleich zu Milchsäuremodulierten kommerziellen Polyestern**

25

Beagle-Hunden wurde subkutan jeweils 300 mg Mikropartikel, beladen mit 7,5% C-Peptid, und basierend entweder auf DS-modulierten Polymeren oder auf käuflichen Standardpolymeren, appliziert. Zu den angegebenen Zeiten wurde den Tieren Blut angenommen und der C-Peptid-Plasmaspiegel mittels LC-MS quantifiziert. Die Resultate werden in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

30

Ansprüche

1. Resorbierbarer Polyester, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyester durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder hergestellt wurde.  
5
2. Resorbierbarer Polyester nach Anspruch 1, weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass der Polyester im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freie Hydroxycarbonsäure-Einheiten aufweist.  
10
3. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Hydroxycarbonsäuren Lactid und/oder Glycolid sind.
4. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der elektrolythaltige Polyol Dextransulfat ist.  
15
5. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass der Polyester ein Molekulargewicht von 7 bis 40 kDa aufweist.  
20
6. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Dextransulfat in einer Konzentration von 1-6 %, (w/w) bezogen auf die eingesetzte Menge Monomeren, zugesetzt wird.
- 25 7. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ringöffnungs-Polymerisation bei 170-220°C in Gegenwart von mindestens 1.000 ppm Zinn (II) erfolgt.
8. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin  
30 dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare Polyester eine inhärente Viskosität von 0,25-0,45 dl/g (0.1% in Chloroform, 25°C) hat.
9. Verfahren zur Herstellung eines Polyesters nach einem vorhergehenden Anspruch.  
35

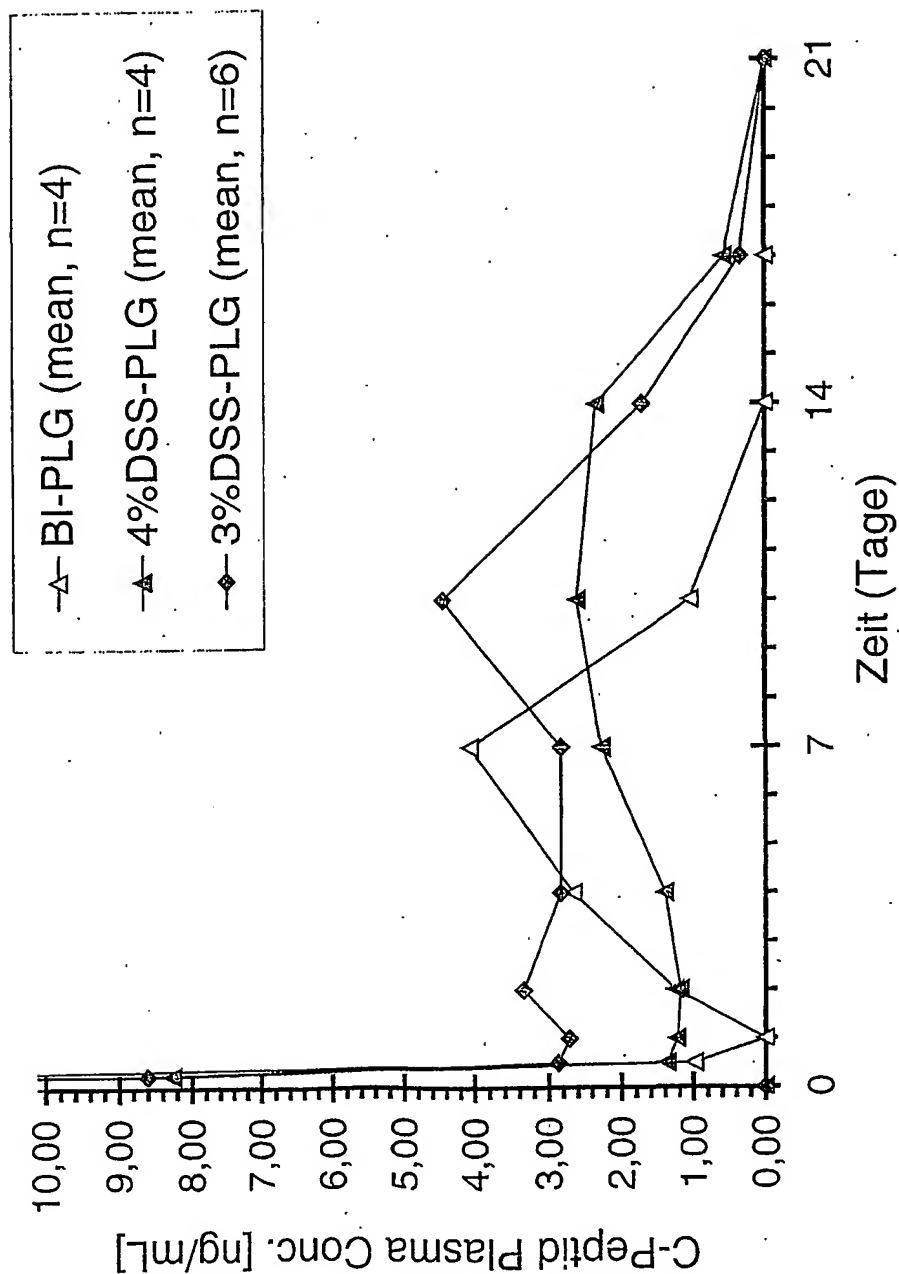


10. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, wobei das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:
- 5 (a) Mischen der Hydroxycarbonsäuremonomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol  
(b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder  
(c) Zugabe von Katalysator  
(d) Polymerisieren im Extruder
- 10 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder umfasst:
- (a) Hydroxycarbonsäuren in Lactonform  
15 (b) 1-10% eines elektrolythaltigen Polyols, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren  
(c) mindestens 1000 ppm Polymerisationskatalysator, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren.
- 20 12. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 1000 ppm Zinn (II) als Katalysator zugesetzt wurden.
13. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, ferner umfassend die Ab-  
25 reicherung des Katalysatorgehalts im Polymer auf einen Wert unter 30 ppm.
14. Verwendung eines elektrolythaltigen Polyols bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder.
- 30 15. Verwendung oder Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Hydroxycarbonsäuren Glycolid und/oder Lactid-Einheiten sind.
16. Verwendung oder Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der elektrolythaltige Polyol Dextransulfat ist.

17. Verwendung eines resorbierbaren Polyesters nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 5 18. Pharmazeutische Formulierung umfassend einen resorbierbaren Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche und einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff.
19. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass der resorbierbare Polyester in Form von Mikropartikeln vorliegt.
- 10 20. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff ein Peptid ist.
21. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 das Peptid über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen in einer therapeutisch wirksamen Menge freigesetzt wird.
22. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
20 der Wirkstoff Proinsulin C-Peptid oder ein biologisch aktives Derivat, Salz, Fragment oder Biomimetikum desselben ist.

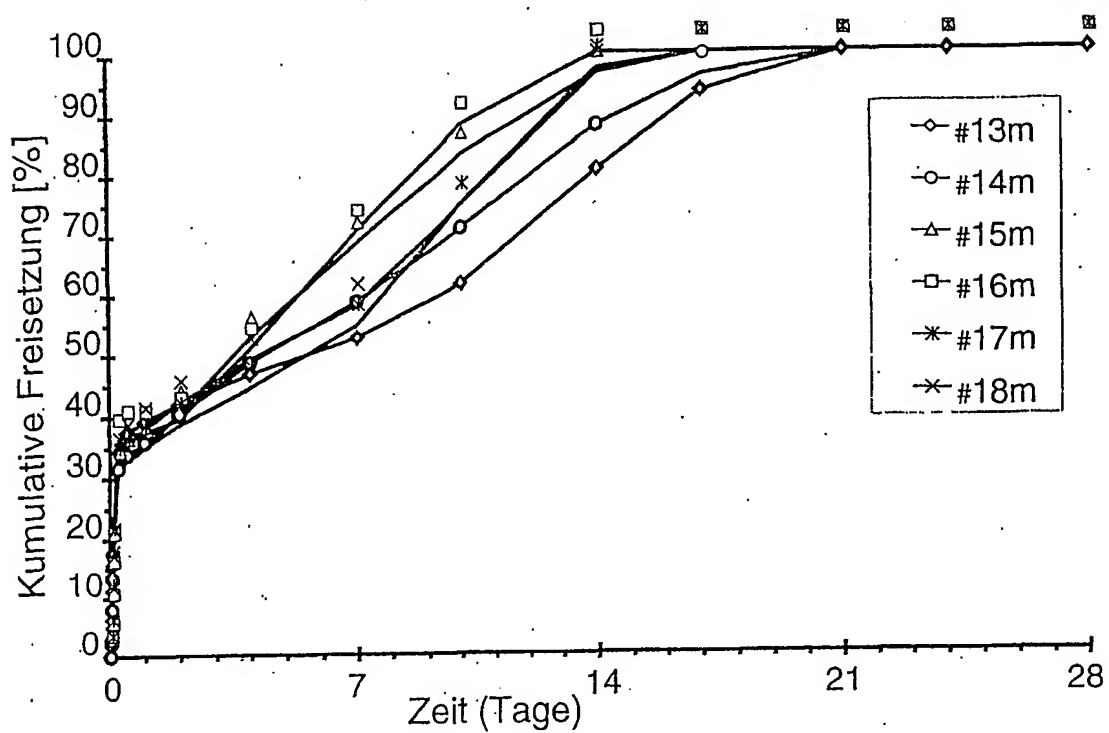
1/6

Abbildung 1 a:  
Differentielle Freisetzung von Peptid aus verschiedenen Polymeren



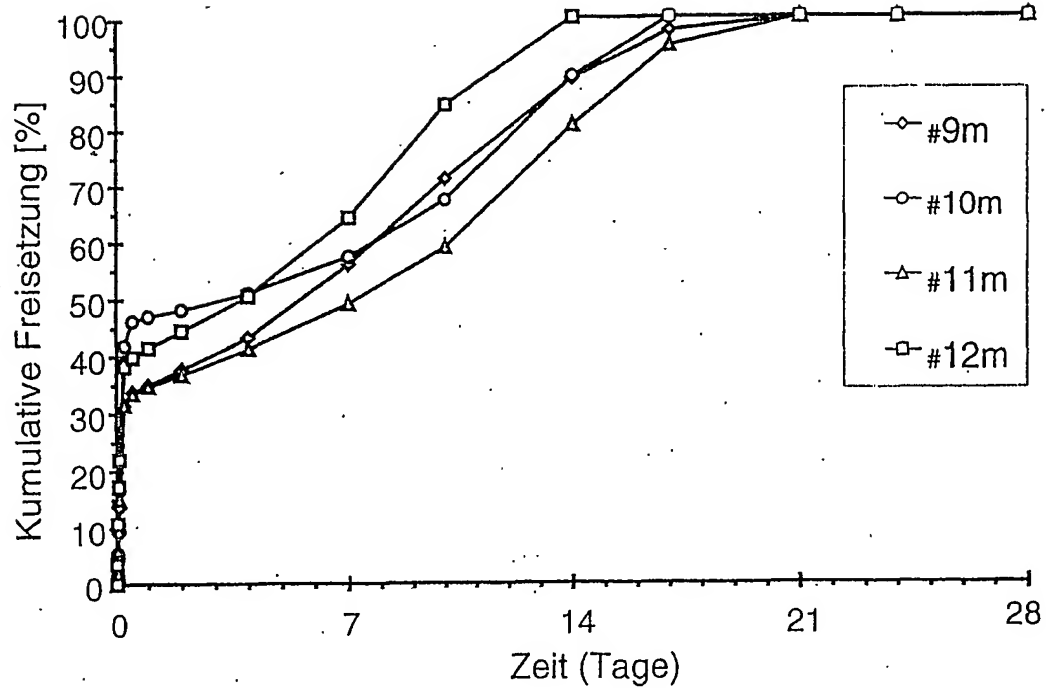
2/6

Abbildung 1b:  
Kumulative Freisetzung aus 3%DS-PLG



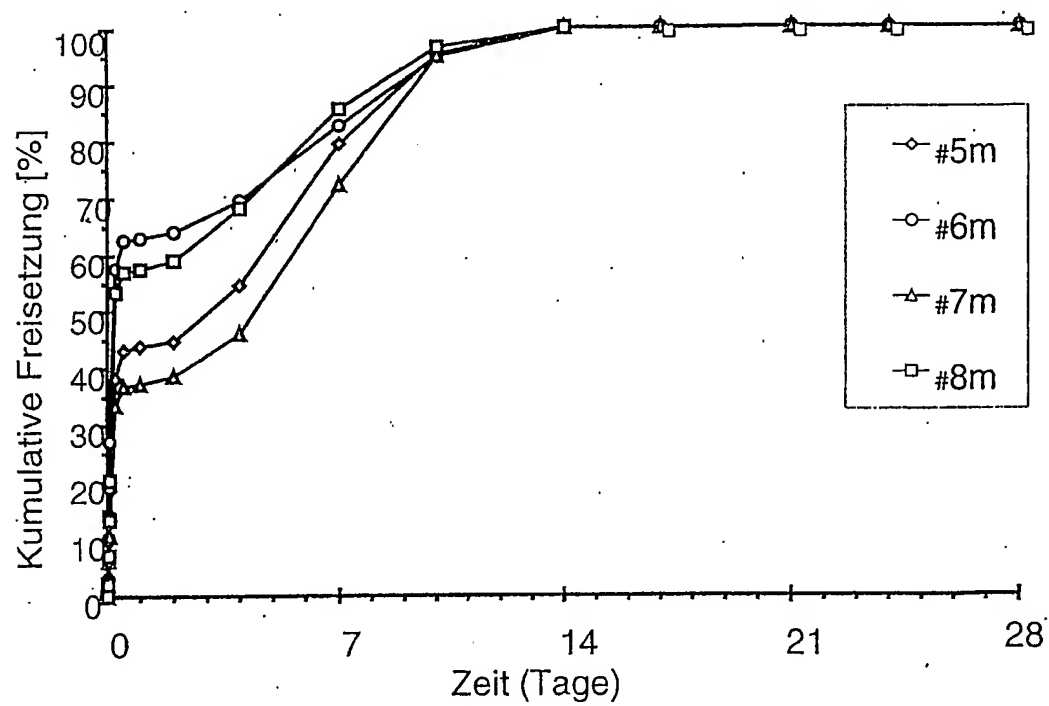
3/6

Abbildung 1c:  
Kumulative Freisetzung aus 4%DS-PLG



4/6

Abbildung 1d:  
Kumulative Freisetzung aus Milchsäure-moduliertem PLG



5/6

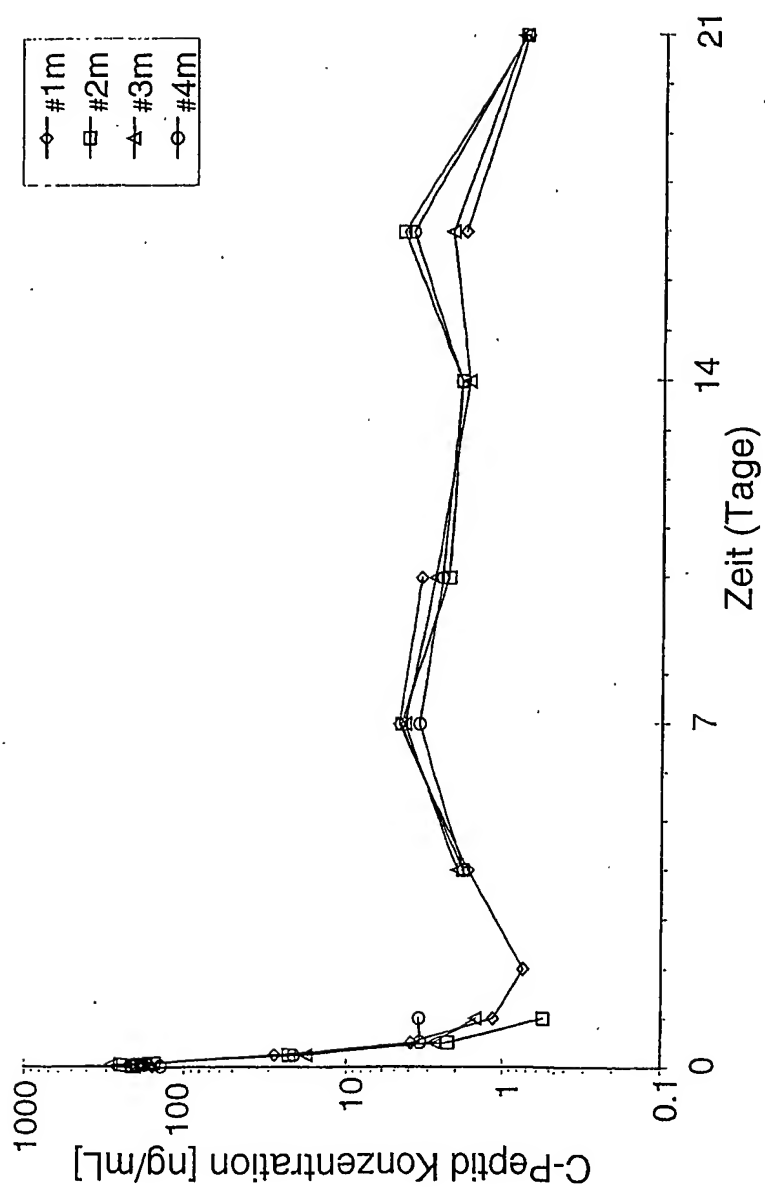


Abbildung 2a: Individuelle C-Peptid Plasmaspiegel

6/6

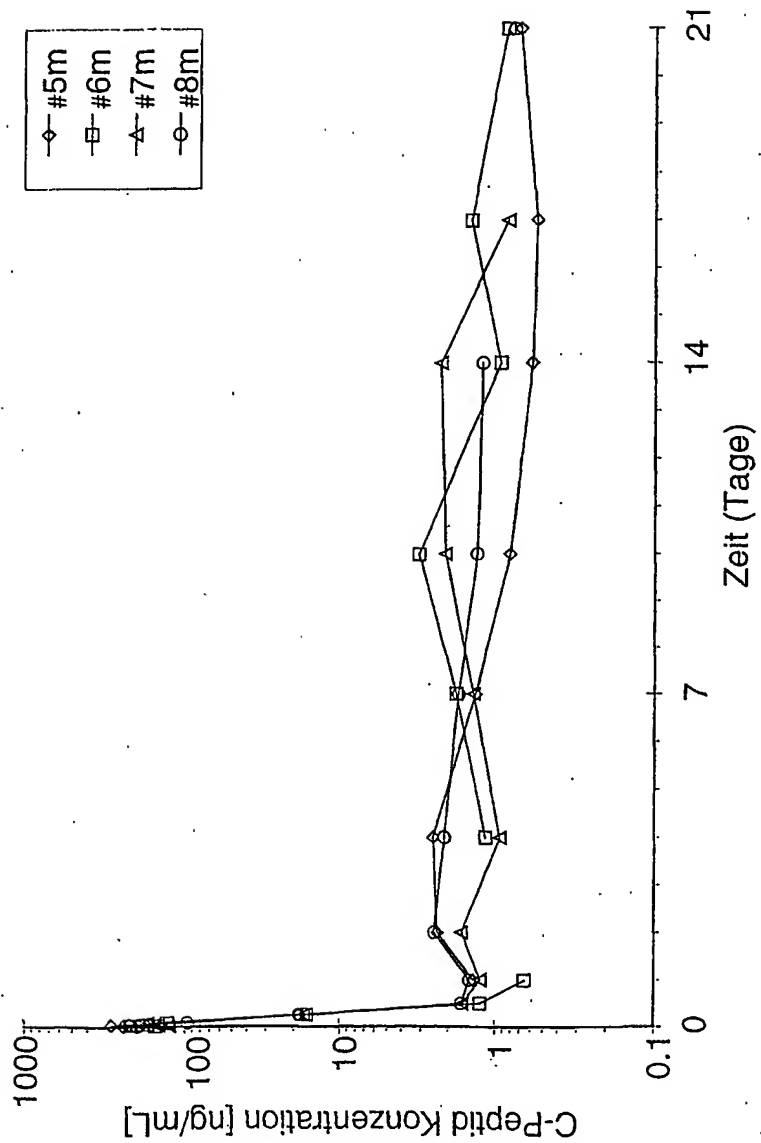


Abbildung 2b: Individuelle C-Peptid Plasmaspiegel